



Genitale ulcera in Nederland en de rest van de wereld

A.A. Hogewoning¹, C.J. Sanders², H.J.C. de Vries³

Genitale ulcera worden vaak veroorzaakt door seksueel overdraagbare aandoeningen (soa's). Het risico op een hiv-besmetting bij een bestaand genitaal ulcus is met name in ontwikkelingslanden sterk verhoogd. Anti-soa- en -hiv-programma's zijn in deze landen daarom dan ook vaak gecombineerd. De geografische verspreiding van de verschillende verwekkers is sterk verschillend en een dynamisch proces. Genitale herpes en syfilis blijven in alle landen de grootste oorzaken van genitale ulcera. Andere oorzaken zijn chancroïd, lymfogranuloma venereum (LGV), donovanosis en scabiës. Chancroïd is de afgelopen decennia sterk afgenomen terwijl syfilis en LGV met name onder mannen die seks hebben met mannen (MSM) in de westerse wereld flink is toegenomen.

Genitale ulcera of *Genital Ulcer Disease* (GUD) is een verzamelnaam voor welomschreven mucosale of cutane ulcera van de genitaliën, het perineum of omliggend weefsel, die veelal veroorzaakt worden door soa's. Ze kunnen op zichzelf of met meerdere voorkomen, pijnlijk of niet pijnlijk zijn en eenmalig voorkomen of recidiveren. Hoewel genitale ulcera over de gehele wereld voorkomen, is de geografische verspreiding van de verschillende verwekkers zeer verschillend. [1,2] Het risico op een hiv-besmetting bij een bestaand genitaal ulcus (waarbij geen van de partners ART gebruikt) is ongeveer 25% verhoogd (figuur 1). [3]

De meest voorkomende oorzaken van genitale ulcera zijn genitale herpes en syfilis. Andere oorzaken zijn chancroïd, LGV, donovanosis en scabiës. [4] Naast de genitale ulcera die veroorzaakt worden door seksueel overdraagbare infecties moet in de differentiële diagnose ook gedacht worden aan ulcera die niet door soa's veroorzaakt worden. Voorbeelden hiervan zijn: ziekte van Crohn, trauma, ziekte van Behçet [5], maligniteit, *fixed drug eruption*, stevens-johnsonsyndroom of een banale bacteriële infectie. In dit artikel zullen vooral de ulcera veroorzaakt door soa's besproken worden.

HERPES GENITALIS

Herpes genitalis kan zich manifesteren door kleine oppervlakkige ronde pijnlijke genitale, anale of perianale ulcera (figuur 2). De eerste infectie (primaire) wordt veroorzaakt door virus type 1 (HSV-1), de gebruikelijke veroorzaker van oro-labiale herpes, of type 2 (HSV-2). De infectie blijft levenslang aanwezig, is vaak asymptomatisch, maar kan ook dan door *viral shedding* de partner(s) besmetten. Het virus blijft na infectie latent aanwezig in de lokale sensorische ganglia en kan periodiek recidiveren aan huid of slijmvliezen. De frequentie van recidieven



Figuur 1. Herpesulcus bij een hiv-patiënt.



Figuur 2. Herpes genitalis multipole oppervlakkige ulcera.

¹ Dermato-venereoloog, arts internationale gezondheid en tropische geneeskunde, department of Dermatovenereology, Bahir Dar Medical University, Bahir Dar, Ethiopië

² Dermato-venereoloog, afdeling Dermato-venereologie, UMC Utrecht

³ Dermato-venereoloog, afdeling Dermatologie, UMC Amsterdam, locatie AMC, Soa-polikliniek GGD, Amsterdam

en de mate van subklinische *shedding* zijn minder bij een HSV-1-besmetting. [6] De gouden standaard om het virus aan te tonen is door middel van PCR.

Het is zowel in de westerse wereld als in Sub-Sahara Afrika en in Azië de meest voorkomende oorzaak van genitale ulcera. [7] In een recente studie van de WHO werd geschat dat 417 miljoen mensen tussen de 15-49 jaar besmet zijn met HSV-2 met een globale prevalentie van 11,3%. In Afrika ligt dit percentage rond de 30%. [8] Naast deze morbiditeit is het ook belangrijk te realiseren dat HSV-2 een grote risicofactor is voor een besmetting met hiv. [9,10] Voor de behandeling wordt verwezen naar de Europese richtlijn. [6]

SYFILIS

Bij genitale ulcera is vooral primaire syfilis van belang. De primaire syfilislaesie begint (na een gemiddelde incubatietijd van drie weken) als een pijnloze papel die necrotiseert en vervolgens tot een typisch vast aanvoelend ulcus met gladde randen evolueert (figuur 3). Als er geen behandeling plaatsvindt kan secundaire, latente en uiteindelijk tertiaire syfilis ontstaan. Hoewel syfilis in de meeste gevallen door seksueel contact wordt opgelopen, kan het ook voor de geboorte worden overgedragen (congenitale syfilis). Het wordt veroorzaakt door *Treponema pallidum*, een bacterie die bij donkerveldmicroscopie vaak prachtig te zien is. De meest gebruikte laboratoriumtesten zijn de non-treponemale testen (VDRL en RPR) en de treponemale testen (TPHA en TPPA), terwijl PCR en de *rapid point of care*-testen steeds meer toegepast worden. Syfilis heeft in de loop van de eeuwen miljoenen slachtoffers geëist, vooral tijdens oorlogen en sociaal economische veranderingen (industriële revolutie). Na de introductie van penicilline is de prevalentie van syfilis in de westerse wereld dramatisch gedaald. In West-Europa en de Verenigde Staten is sinds 1996 (na de introductie van ART) weer sprake van een toename onder MSM. [11]



Figuur 3. Syfyliusulcus vast aanvoelende pijnloze rand.

In ontwikkelingslanden blijft syfilis een van de belangrijkste oorzaken van genitale ulcera. [7,12] Het risico op een co-infectie met hiv is bij syfilis patiënten vaak drie tot vijf keer zo hoog. Voor de behandeling van syfilis wordt verwezen naar de Europese richtlijn en die van de CDC. [13,14]

CHANCRÖID

Chancroïd of *ulcus molle* wordt gekenmerkt door multipole pijnlijke ulcera in het genitaal gebied of pijnlijke inguinale lymfadenopathie. Kenmerkend zijn de rafelige randen van de ulcera en de bodem met beslag ('spekkige bodem'). Het wordt veroorzaakt door de gramnegatieve bacterie *Haemophilus ducreyi* en was tot voor enige decennia een veel voorkomende oorzaak van genitale ulcera in Afrika en Azië. [15] In de westerse landen wordt chancroïd nauwelijks meer gezien en bij recente onderzoeken in Zambia en Zimbabwe lijkt *Haemophilus ducreyi* zo goed als verdwenen. [7,12] Totale eradicatie van chancroïd lijkt volgens de Wereldgezondheidsorganisatie dan ook tot de mogelijkheden te behoren. [16] Recent wordt de bacterie in toenemende mate aangetroffen in chronische ulcera in Indonesië. [17,18] Voor de behandeling: zie de Europese richtlijn. [19]

DONOVANOSIS (INGUÏNAAL GRANULOOM)

Donovanosis wordt gekenmerkt door pijnloze, langzaam progressief groeiende ulcera op de genitaliën of het perineum. De primaire laesie begint met een kleine cutane papel of nodule en er vindt langzame uitbreiding plaats. De ulcera zijn goed gevasculariseerd en vertonen een kenmerkende biefstukrode (*beefy red*) kleur. Extragenitale laesies van de huid, mondholte en in de botten zijn beschreven. Het is een bacteriële ziekte die veroorzaakt wordt door *Klebsiella* (voorheen *Calymmatobacterium granulomatis*). De ziekte komt nauwelijks voor in de westerse landen en is endemisch in sommige tropische gebieden zoals India, Papoea-Nieuw-Guinea, in de Caribische gebieden en in Kwazulu Natal, [20,11] Zuid Afrika. Van hieruit heeft vermoedelijk verspreiding plaatsgevonden naar Zimbabwe en Zambia. [22] De diagnose kan gesteld worden door het aantonen van donovanlichaampjes in weefsel verkregen door een smear of biopsie. Voor behandeling zie de richtlijn van de CDC. [23]

LYMPHOGRANULOMA VENEREUM

LGV begint in het primaire stadium met een kleine pijnloze papulopustel die meestal na een week verdwijnt. Het tweede stadium wordt gekarakteriseerd door het inguïnaal syndroom waarbij er sprake is van een unilaterale lymfadenopathie met overliggend erytheem, bubo genoemd. Deze bubo kan zich ontwikkelen tot een abces. Deze manifestatie van LGV wordt voornamelijk gezien in West- en Oost-Afrika, Zuidoost-Azië en Zuid-Amerika. [11] Sinds 2003 is LGV in Europa endemisch onder MSM. [23] Bij deze groep staan vooral proctitisklachten centraal. In 70% van de gevallen betreft het hiv+MSM. [24] De verwekker is *Chlamydia trachomatis*-genovar type L1, L2 of L3. Deze kunnen in een gespecialiseerd laboratorium aangetoond worden met een LGV-specifieke nucleïnezuur-amplificatietest.

Voor behandeling: zie de Europese richtlijn. [25]

LITERATUUR

1. Goeman J, Piot P. The epidemiology of sexually transmitted diseases in Africa and Latin America. *Semin Dermatol* 1990;9(2):105-8.
2. Lewis DA, Muller E, Steele L, et al. Prevalence and associations of genital ulcer and urethral pathogens in men presenting with genital ulcer syndrome to primary health care clinics in South Africa. *Sex Transm Dis* 2012;39(11):880-5.
3. Kularatne RS, Muller EE, Maseko DV, et al. Trends in the relative prevalence of genital ulcer disease pathogens and association with HIV infection in Johannesburg, South Africa, 2007-2015. *PLoS ONE* | <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0194125> April 4, 2018.
4. Hope-Rapp E, Anyfantakis V, Fouéré S, et al. Etiology of genital ulcer disease. A prospective study of 278 cases seen in an STD clinic in Paris. *Sex Transm Dis* 2010;37(3):153-8.
5. Guedes-Barbosa LS. Oral and genital ulcers in Behçet's Disease. *N Engl J Med* 2019;380(6):e7.
6. Patel R, Kennedy OJ, Clarke E, et al. 2017 European guidelines for the management of genital herpes. *Int J STD AIDS* 0(0):1-14.
7. Mungati M, Machiha A, Mugurungi O, et al. the etiology of genital ulcer disease and coinfections with *Chlamydia trachomatis* and *Neisseria gonorrhoeae* in Zimbabwe: results from the Zimbabwe STI etiology study. *Sex Transm Dis* 2018;45(1):61-8.
8. Looker KJ, Margaret AS, May MT, et al. Global and regional estimates of prevalent and incident herpes simplex virus type 1 infections in 2012. *PLoS One* 2015;10:e0140765.
9. Hagan H, Jenness SM, Wendel T, et al. Herpes simplex virus type 2 associated with HIV infection among New York heterosexuals living in high-risk areas. *Int J STD AIDS* 2010;21(8):580-3.
10. Looker KJ, Elmes JAR, Gottlieb SL, et al. Effect of HSV-2 infection on subsequent HIV acquisition: an updated systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis* 2017;17(12):1303-16.
11. Sary A. Sexually transmitted infections. In: Bologna JL, red. *Dermatology*, 2e ed. Mosby Elsevier, Volume 1, 2008:1239-61.
12. Makasa M, Buve A, Sandøy IF. Etiologic pattern of genital ulcers in Lusaka, Zambia: has chancroid been eliminated? *Sex Transm Dis* 2012;39(10):787-91.
13. Janier M, Hegyi V, Dupin N, et al. European guideline on the management of syphilis. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2014;28(12):1581-93.
14. Centers for Disease Control and Prevention. Sexually transmitted treatment guidelines. *MMWR Recomm Rep* 2015;64:34-43.
15. Centers for Disease Control and Prevention. Sexually transmitted treatment guidelines. *MMWR Recomm Rep* 2015;64:26-7.
16. Steen R. Eradicating chancroid, bulletin of the World Health Organization 2001;79:818-26.
17. Mitja O, Lukehart SA, Pokowas G, et al. *Haemophilus ducreyi* as a cause of skin ulcers in children from a yaws endemic area of Papua New Guinea: a prospective cohort study. *Lancet Glob Health* 2014;2:e235-e241.
18. van Hattem JM, Langeveld TJC, Bruisten SM, et al. *Haemophilus ducreyi* cutaneous ulcer contracted at Seram Island, Indonesia, presented in the Netherlands. *PLoS Neg Trop Dis* 2018;12(4):e0006273.
19. Lautenschlager S, Kemp M, Christensen JJ, Vall Mayans M, Moi H. 2017 European guideline for the management of chancroid. *Int J STD AIDS* 0(0):1-6.
20. Bowden F. In: *Atlas of sexually transmitted diseases and AIDS, fourth edition*, 2010.

SAMENVATTING

Genitale ulcera worden vaak veroorzaakt door seksueel overdraagbare aandoeningen (soa's). De geografische verspreiding van de verschillende verwekkers is verschillend en een dynamisch proces. Het risico op een hiv-besmetting bij een bestaand genitaal ulcus is sterk verhoogd. Anti-soa- en -hiv-programma's zijn in vele landen daarom vaak gecombineerd.

Veel voorkomende oorzaken van genitale ulcera zijn genitale herpes en syfilis. Herpes is in de westerse wereld, Sub-Sahara Afrika en in Azië de meest voorkomende oorzaak van genitale ulcera. Syfilis neemt in westerse landen met name onder mannen die seks hebben met mannen (MSM) weer toe. Echter, ook in ontwikkelingslanden blijft syfilis een belangrijke oorzaak van genitale ulcera. Andere oorzaken zijn chancroïd, lymfogranuloma venereum (LGV), donovanosis en scabiës. In de differentiële diagnose moet ook gedacht worden aan ulcera die niet door soa's veroorzaakt worden zoals: ziekte van Crohn, trauma, ziekte van Behçet, maligniteit, *fixed drug eruption*, stevens-johnson-syndroom of een banale bacteriële infectie.

TREFWOORDEN

genitale ulcera – geografische verspreiding – hiv-besmetting

SUMMARY

Genital ulcer disease (GUD) is often caused by sexual transmitted infections (STI's). The geographical distribution of the different causative agents shows a lot of variation. The risk of Hiv transmission is much higher in the presence of GUD. This is the reason that anti STI and Hiv programmes are often combined. Frequent causes of GUD are genital herpes and syphilis of which herpes is the most frequent causative agent in the Western World, Sub Sahara Africa and Asia. The prevalence of syphilis is on the rise again in the western world, especially among men who have sex with men (MSM). Also in developing countries syphilis remains an important cause of GUD. Other causes of GUD are chancroid, lymphogranuloma venereum (LGV), donovanosis and scabies. Of these infections chancroid has declined dramatically in the last decades.

Non STI related GUD can be: Crohn's disease, Behçet disease, malignancy, fixed drug eruption, Stevens-Johnson syndrome or a bacterial infection.

KEYWORDS

genital ulcer disease – geographical distribution – HIV transmission

Gemelde (financiële) belangenverstrengeling
Geen

CORRESPONDENTIEADRES

Arjan Hogewoning

E-mail: aahogewoning@gmail.com